

466. Georg Hahn und K. Stiehl: Über β -[Oxy-phenyl]-äthylamine und ihre Umwandlungen, IV. Mitteil.: Synthese von Tetrahydro-isochinolin-carbonsäuren und die spontane Decarboxylierung von α -Keto-säuren unter physiologischen Bedingungen.

[Aus d. Institut für organ. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 8. Oktober 1936.)

In den beiden ersten Mitteilungen¹⁾ dieser Untersuchungsreihe haben wir die wenigen bekannten Verfahren zur Darstellung der pharmakologisch bedeutsamen β -[Oxy-phenyl]-äthylamine dadurch vermehrt, daß wir mit gutem Erfolg Oxy-phenyl-allyl-Verbindungen als Ausgangsmaterial benutzten, die — wie z. B. Eugenol, Safrol u. a. — billige Naturprodukte darstellen oder aber mit Hilfe der Claisenschen Allyl-Umlagerung leicht synthetisch erhalten werden können, um sie über die Aldehyde, Oxime in die Amine zu verwandeln. Uns interessierte die Frage, welche Rolle diese Amine bei der natürlichen Synthese der Isochinoline spielen. Von den vier damals ins Auge gefaßten Möglichkeiten: 1) [Oxy-phenyl]-äthylamin + Aldehyd, 2) [Oxy-phenyl]-äthylamin + α -Keto-säure, 3) Oxyphenyl-alanin + Aldehyd, 4) Oxyphenyl-alanin + α -Keto-säure, wurde die Reaktion 1) von C. Schöpf²⁾ einerseits und von uns in der dritten Mitteilung³⁾ andererseits untersucht. C. Schöpf und Bayerle konnten zeigen, daß sich Dioxyphehyl-äthylamin mit Acetaldehyd unter physiologischen Bedingungen glatt in 3 Tagen zum entsprechenden Tetrahydro-isochinolin-Derivat kondensiert. Wie wir in unveröffentlichten Versuchen fanden, ist diese Kondensation aber anscheinend in der Variation der Aldehyde stark beschränkt. Phenyl-acetaldehyd kondensiert unter physiologischen Bedingungen bereits so langsam, daß er seinen leicht eintretenden anderweitigen Veränderungen fast völlig anheimfällt. In noch verstärktem Umfang gilt dies für die noch empfindlicheren Oxyphenyl-acetaldehyde. Man kann auf diesem Wege die pharmakologisch wichtigen Vertreter der Benzyl-isochinolin-Gruppe nicht aufbauen. Außer der beschränkten Verwendbarkeit der Aldehyd-Komponente ist das Zustandekommen des Ringschlusses an die schon seit langer Zeit bekannte Voraussetzung gebunden, daß das am Ringschluß beteiligte Kernwasserstoff-Atom genügend aufgelockert sein muß, was z. B. durch eine *p*-ständige, freie Hydroxylgruppe erzielt werden kann. Ist diese Hydroxylgruppe blockiert, so sinkt die Ausbeute, wie Hahn und Schales l. c. zeigen konnten, auf etwa 5% bei derart verlängerten Reaktionszeiten, daß die Methode in solchen Fällen keine praktische Bedeutung besitzt. Auch unter gewöhnlichen Bedingungen erhält man keine größeren Ausbeuten, wie aus dem Versuch von E. Späth und F. Berger⁴⁾ hervorgeht, die die prinzipiell gleichen Komponenten durch Erhitzen mit konz. Salzsäure zu 8% zum Isochinolin-Derivat vereinigen konnten.

Die gleichen Verhältnisse hinsichtlich der beschränkten Anwendbarkeit der Aldehyde liegen vor, wenn man an Stelle von Oxyphenyl-äthylamin Tryptamin anwendet. Hier ist das am Tetrahydro-4-carbolin-Ringschluß beteiligte Indol- α -Wasserstoffatom an sich genügend locker gebunden, so daß mit Acet- und auch mit Phenyl-acetaldehyd unter physiologischen Bedingungen glatt

¹⁾ G. Hahn u. H. Wassmuth, B. **67**, 696 [1934]; G. Hahn u. O. Schales, B. **67**, 1486 [1934].

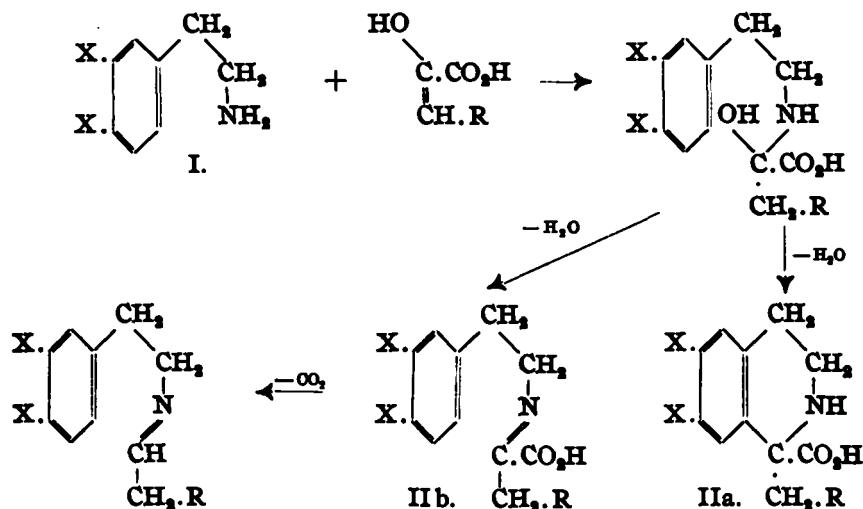
²⁾ C. Schöpf u. Bayerle, A. **513**, 190 [1934].

³⁾ G. Hahn u. O. Schales, B. **68**, 24 [1935].

⁴⁾ B. **63**, 2098 [1930].

Kondensation eintritt⁵⁾. Die Oxyphenyl-acetaldehyde versagen aber auch hier. Als wir⁶⁾ aber α -Keto-säuren zur Anwendung brachten, zeigte sich, daß diese unabhängig von jeder Substitution mit sehr guten Ausbeuten, Tetrahydro-4-carbolin-3-carbonsäuren liefern, sofern die α -Keto-säure nur enolisierbar ist, d. h. an dem der Ketogruppe benachbarten C-Atom mindestens ein Wasserstoffatom verfügbar hat.

Wir konnten daher erwarten, daß α -Keto-säuren auch mit Oxyphenyl-äthylaminen unter physiologischen Bedingungen zu Tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäuren zusammentreten würden. In der Tat zeigte sich, daß diese unter 2) eingangs erwähnte Reaktion glatt vonstatten geht, wenn man einerseits im Oxyphenyl-äthylamin für eine *p*-ständige freie Hydroxylgruppe sorgt und andererseits enolisierbare α -Keto-säuren anwendet. Aus der Tatsache, daß Phenyl-glyoxylsäure und Trimethyl-brenztraubensäure ebenso wie mit Tryptamin auch nicht mit Dioxyphenyl-äthylamin reagieren, kann man als erste Phase der Reaktion auch hier die Anlagerung desamins an die Enol-Form der α -Keto-säure annehmen:



Die erste Phase (I) ist bereits stark p_{H} -abhängig, wie Hahn und Schales³⁾ an anderem Beispiel gezeigt haben, verläuft aber unabhängig davon, ob das Amin freie oder blockierte Hydroxyle trägt, stets mit guten Ausbeuten. Der weitere Verlauf wird dagegen von der Substitution im Benzolkern dergestalt beeinflußt, daß bei Aminen, die in der oben erwähnten Weise zum Isochinolin-Ringschluß geeignet sind wie beispielsweise das Dioxyphenyl-äthylamin, die Umsetzung nach IIa zur Tetrahydro-isochinolin-carbonsäure-(1) führt, bei Aminen dagegen mit nicht aufgelockertem Kern-Wasserstoffatom geht die Reaktion im Sinne von IIb weiter, d. h. die α -Keto-säure wird spontan decarboxyliert.

⁵⁾ G. Hahn u. H. Ludewig, B. 67, 2031 [1934].

⁶⁾ G. Hahn, L. Baerwald, O. Schales u. H. Werner, A. 520, 107 [1935]; G. Hahn u. H. Werner, A. 520, 123 [1935].

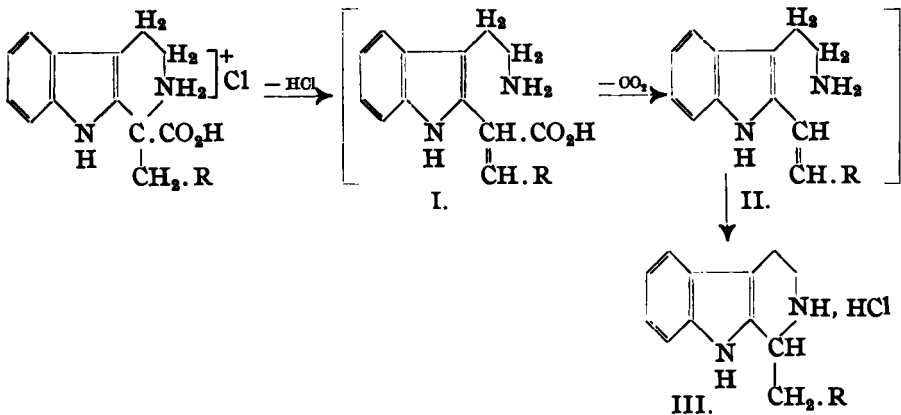
Da dies in wäßriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur und in starker Abhängigkeit vom p_{H} der Lösung vor sich geht, erschien uns der Verlauf IIb im Hinblick auf den Mechanismus der Carboxylase-Wirkung von ebenso großem Interesse wie die pharmakologisch wichtigen Reaktionsprodukte des Verlaufes IIa.

A) Synthese der Tetrahydro-isochinolin-carbonsäuren.

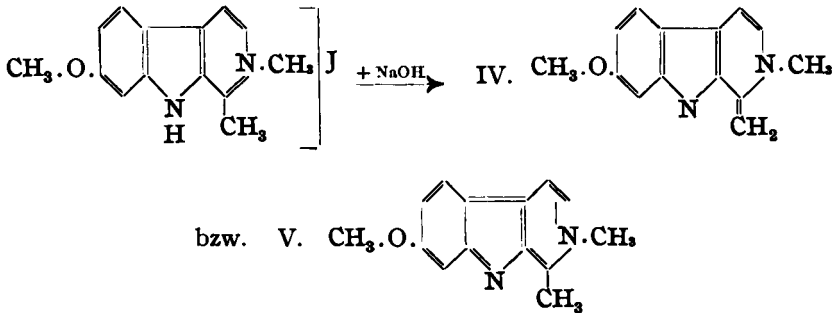
Die Bildung dieser Säuren verläuft, wenn die oben erwähnten Bedingungen erfüllt sind, außergewöhnlich glatt. Aus Ansätzen von Brenztraubensäure mit Dioxyphenyl-äthylamin z. B. scheiden sich beim optimalen p_{H} schon nach wenigen Stdn. die ersten derben Krystalle der Tetrahydro-isochinolin-carbonsäure aus. Die Kondensation verläuft bei allen sieben untersuchten Säuren um so rascher, je näher das p_{H} am Neutralpunkt liegt. Leider wirkt bei p_{H} 6.5 der Luftsauerstoff schon auf das in dieser Hinsicht empfindliche Dioxyphenyl-äthylamin ein, so daß man, um reine Produkte zu erhalten, in stärker saurem Medium arbeiten muß. Diese deutlich ausgeprägte p_{H} -Abhängigkeit erklärt sich einerseits aus der — durch die Wasserstoffionen-Konzentration beeinflussbaren — Lage des Keton-Enol-Gleichgewichtes der α -Keto-säure, andererseits aus der Veränderung des Zustandes des Phenolamins. Je weniger stark sauer das Medium ist, um so mehr muß die allein reaktionsfähige Enol-Form der Keto-säure bevorzugt sein. Umgekehrt bewirkt daher sowohl ein stärker saurer Puffer als auch größere Verdünnung — diese durch vermehrte Dissoziation der Keto-säure — verlangsamte Kondensation. Ob erhöhte Wasserstoffionen-Konzentration auch die Anlagerungsfähigkeit des Amins herabsetzt, wird davon abhängen, ob sich dieses als Ammonium-Ion oder als — durch Hydrolyse entstehendes — freies Amin an die Doppelbindung der enolisierten Keto-säure anlagert, was nicht vorauszusehen ist.

Abgesehen von diesen konstitutiven Bedingtheiten müssen zum Zustandekommen der Anlagerungsverbindung auch thermodynamische Voraussetzungen erfüllt sein. Die Loslösung eines Wasserstoff-Atoms, gleich ob dieses aus dem Ammonium-Ion oder aus dem Amin erfolgt, erfordert Energie, deren Betrag — sofern die Reaktion freiwillig verlaufen soll — von der bei der Anlagerung an die Doppelbindung freiwerdenden Energie gedeckt werden muß. Höchstwahrscheinlich ist diese Voraussetzung bei der Anlagerung des Amins an die Keton-Doppelbindung der Keto-säuren unter den hier angewendeten Bedingungen nicht erfüllt, weshalb die Kondensation mit allen nicht enolisierbaren α -Keto-säuren ausbleibt.

Die im Sinne der Reaktion IIa sich bildenden Tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäuren sind alle sehr gut krystallisierende, in Wasser schwer lösliche Substanzen, die sich ihr Krystallwasser nur schwer entziehen lassen. Sehr viel besser zur Charakterisierung geeignet sind die Chlorhydrate der Säuren, die sich beim Lösen in heißer, etwa 20-proz. Salzsäure bilden und beim Erkalten in schönen Krystallen herauskommen. Die Methylierung mit überschüssigem Dimethylsulfat veräthert nicht nur die Hydroxylgruppen, sondern methyliert auch die sekundäre Iminogruppe, während die Carboxylgruppe z. Tl. verestert, z. Tl. auch in das Betain umgewandelt wird. Die Entfernung der Carboxylgruppe gelingt bei den Tetrahydro-isochinolin-carbonsäuren nicht so glatt wie bei den 4-Carbolin-carbonsäuren⁶⁾. Diese spalten schon beim Erwärmen mit alkohol. Salzsäure im Sinne der Gleichung:



Kohlensäure ab, während die Tetrahydro-isochinolin-carbonsäuren unter diesen Umständen nur die Chlorhydrate bilden, aus denen man die Säuren entweder mit Wasser allein oder aber mit Natriumacetat-Lösung zurück-erhalten kann. Die unerwartet leichte Decarboxylierbarkeit der 4-Carbolin-3-carbonsäuren erklärt sich wahrscheinlich aus einer Eigenschaft dieses Systems, die von R. Robinson und Mitarbeitern⁷⁾, dann auch von Konowalowa und Orechhoff⁸⁾, beschrieben wurde. Danach reagiert z. B. Harmin-jodmethylat mit warmer 10-proz. Natronlauge unter Abspaltung von Jodwasserstoff zu IV bzw. V, ein Bindungswechsel, der mit tiefer Verfärbung verbunden ist.



Nimmt man die gleiche Tendenz zum Bindungswechsel auch bei den 4-Carbolin-3-carbonsäuren an, dann würden diese nach dem oben gegebenen Schema unter Ringöffnung Salzsäure zu I abspalten, von dem man annehmen könnte, daß es — sofern R aromatisch ist — spontan CO_2 verliert. Durch Anlagerung desamins an die Doppelbindung würde dann das Endprodukt gebildet. Für diesen Verlauf spricht insbesondere die tiefe Verfärbung der Reaktionslösung, während Ausgangs- und End-Produkt farblose Substanzen sind, und die wechselnde Ausbeute an Decarboxylierungsprodukt bei variierendem Rest in der 3-Stellung des Carbolins. Die Umwandlung der nunmehr

⁷⁾ Journ. chem. Soc. London **125**, 657 [1924].

⁸⁾ Arch. Pharmaz. **272**, 748 [1934].

leicht zugänglichen Tetrahydro-isochinolin-carbonsäuren-(1) in bekannte Vertreter der Benzyl-isochinolin-Reihe wird Gegenstand einer weiteren Mitteilung sein.

B) Die spontane Decarboxylierung der α -Keto-säuren durch primäre Amine unter physiologischen Bedingungen.

Wie schon erwähnt wurde, tritt der Ringschluß zum Tetrahydro-isochinolin nur dann ein, wenn das am Ringschluß beteiligte Kern-Wasserstoff-Atom aufgelockert ist. Wendet man Amine an, bei denen das nicht der Fall ist, dann tritt die Anlagerung desamins an die Enol-Form der Keto-säure zwar auch ein, sofern die oben genannten thermodynamischen Voraussetzungen erfüllt sind, aber nun verläuft die weitere Umsetzung im Sinne von IIb, d. h. IIa und IIb sind Konkurrenzreaktionen, von denen je nach den genannten konstitutiven Verhältnissen im Aminmolekül entweder die eine oder die andere die vorherrschende ist. Bei allen Ansätzen, die nach IIa verlaufen, kann die gleichzeitig stattfindende Reaktion IIb an den aufsteigenden Blasen von Kohlensäure wahrgenommen werden. Da unter optimalen Bedingungen die Kohlensäure-Entwicklung, insbesondere bei Anwendung von Brenztraubensäure, sehr lebhaft vonstatten ging und unseres Wissens über eine spontane Decarboxylierung von Brenztraubensäure in wäßriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur nichts Genaueres bekannt geworden ist, haben wir diese Reaktion näher untersucht.

Boklund^{8a)} hat zwar angegeben, daß wäßrige $n/_{10}$ -Brenztraubensäure von gleicher Menge $n/_{10}$ -Anilin bei 37° in Kohlendioxyd und Acetaldehyd gespalten werde. Statt Anilin sollen auch Aminosäuren verwendbar sein. Ebenso gibt Claußner⁹⁾ an, daß man in absolut alkohol. Lösung Brenztraubensäure mit geringen Mengen Anilin decarboxylieren könne. Leider haben beide Beobachter die entwickelte CO₂-Menge nicht gemessen, so daß man diesen Beobachtungen bisher nicht die u. E. gebührende Beachtung schenkte.

Unsere Untersuchung erstreckte sich daher auf folgende Fragen: 1) Welche Mengen CO₂ werden pro Mol. Amin entwickelt? 2) Welche Abhängigkeit besteht von p_H, der Temperatur, dem Lösungsmittel, der Natur desamins und der verwendeten α -Keto-säure? 3) Lassen sich Beziehungen finden einerseits zu den von W. Langenbeck¹⁰⁾ untersuchten Decarboxylierungen mit Carboxylase-Modellen, andererseits zu der fermentativen Spaltung der α -Keto-säuren durch Carboxylase selbst?

Nachdem eine grobe Messung gezeigt hatte, daß leicht 65% Kohlensäure aus einem Mol. Brenztraubensäure durch ein Mol. Amin entwickelt wird, haben wir die Messungen genauer durchgeführt. Wir bedienten uns hierzu der bekannten Warburg-Manometer mit Quecksilber als Sperrflüssigkeit, die, an einer mechanischen Schüttelvorrichtung befestigt, in einen Thermostaten hineintauchten, dessen Temperatur durch einen Thermoregler (Heraeus) auf $\pm 0.01^\circ$ konstant gehalten wurde.

Um den oben gekennzeichneten Unterschied in den Reaktionsfähigkeiten von Aminen mit und ohne aufgelockertes Kern-Wasserstoffatom zu demonstrieren

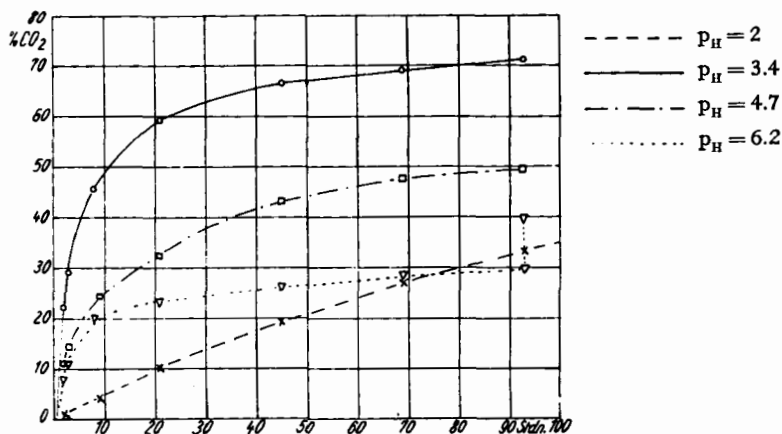
^{8a)} Biochem. Ztschr. **226**, 56 [1930]; **233**, 478 [1931].

⁹⁾ Dissertat. Danzig 1907, S. 43.

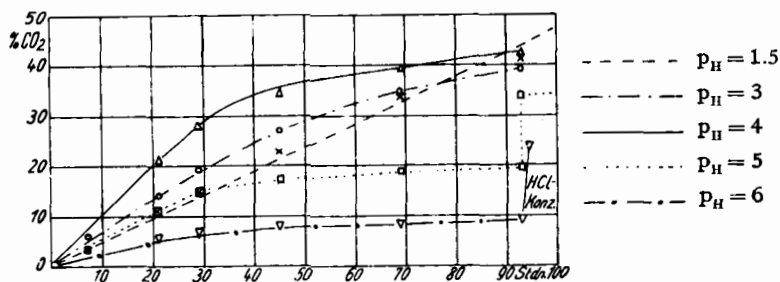
¹⁰⁾ W. Langenbeck, Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten. (J. Springer, Berlin) 1935, S. 48ff.

ren, haben wir als Gegenstück zum Dioxyphenyl-äthylamin zunächst Phenyl-äthylamin für das Studium der Reaktion II b verwendet.

1) p_H -Abhängigkeit: Bei gleichbleibendem Verhältnis von Amin (1 Mol.) zu Brenztraubensäure (2.5 Mol.), diese in 4-m. Lösung, ergab sich ein deutlich ausgeprägtes Wirkungsoptimum bei $p_H \sim 4$, wie aus Kurve 1 ersichtlich ist. Hierbei ist zu bemerken, daß es nicht gleichgültig ist, ob man das gewünschte p_H unter Verwendung von Natronlauge oder von Ammoniak und Säure einstellt, weil Ammoniak bereits allein schon eine kräftig decarboxylierende Wirkung entfaltet, wie aus der Gegenüberstellung der Kurven 1 und 2 bzw. aus der Kurve 2a ersichtlich ist.

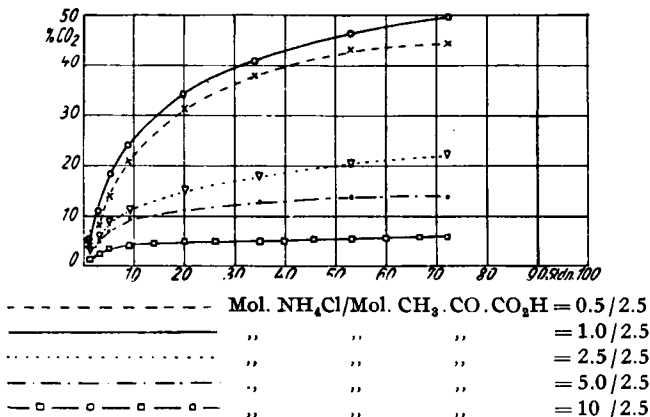


Kurve 1. (Phenyl-äthyl-amin + NH₃).
 p_H -Abhängigkeit (s. S. 2650).

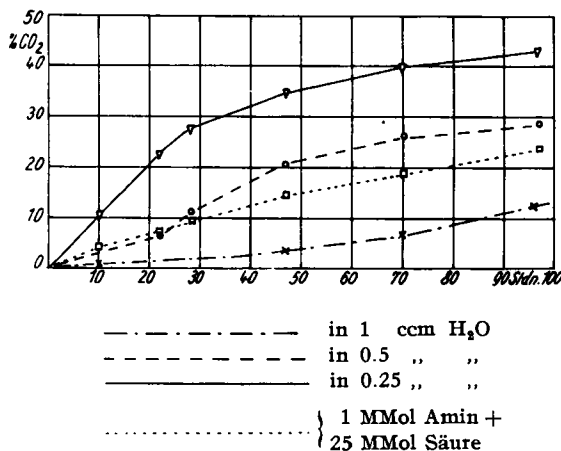


Kurve 2. (Phenyl-äthyl-amin + HCl + NaOH).
 p_H -Abhängigkeit (s. S. 2649).

2) Konzentrations-Abhängigkeit: Auch von der Konzentration der Brenztraubensäure in Wasser besteht eine starke Abhängigkeit. Wie aus Kurve 3 hervorgeht, liegt das Optimum bei einer 4-m. Lösung. Größere Verdünnung sowohl als auch Erhöhung der Brenztraubensäure-Konzentration wirkt nachteilig auf die CO₂-Entwicklung. Der Verdünnungseffekt ist dabei nicht etwa auf die Vergrößerung des Lösungsraumes für Kohlensäure zurück-



Kurve 2 a.
Verschiedene Mengen NH_4Cl (s. S. 2653).

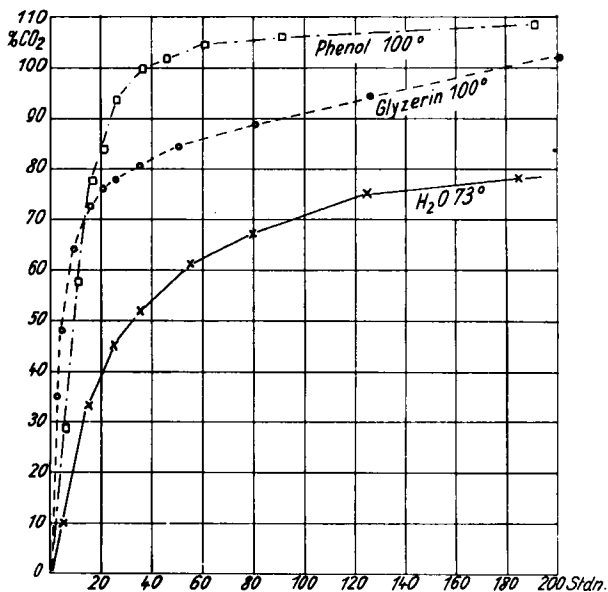


Kurve 3. (s. S. 2650).
Konzentrations-Abhängigkeit. $p_{\text{H}} = 4$; 2.5 MMol Brenz-tr. + 1 MMol Amin.

zuführen, wie wir uns an Hand der Löslichkeiten der Kohlensäure in Wasser überzeugt haben, sondern wird mit der erhöhten Dissoziation der Brenztraubensäure und der dadurch verminderten Enol-Form zu erklären sein. Die entsprechend dem Reaktionsschema IIb sich bildende Schiffische Base aus Acetaldehyd und Phenyl-äthylamin scheidet sich im Laufe des Versuches in roten Öltropfen aus. Ist alles Amin in dieser Weise gebunden, dann kommt die Reaktion zum Stillstand. Die Charakterisierung dieses Öls als Schiffische Base gelang allerdings nur indirekt. Das Öl besteht nämlich nicht nur aus der Schiffischen Base, sondern zum überwiegenden Teil wohl schon aus sekundären Umwandlungsprodukten. Wir beschränkten uns daher darauf, zu zeigen, daß aus Acetaldehyd und Phenyl-äthylamin unter gleichen Bedingungen das gleiche Öl erhalten wird.

3) Abhängigkeit von der Temperatur: Erhöhung der Temperatur führt das natürliche Ende der Reaktion unter offener Begünstigung der Reaktion IIb vor den möglichen Nebenreaktionen viel schneller herbei. Denn wie aus Kurve 4 ersichtlich ist, liefert hier die Umsetzung bei 73° in wäßriger Lösung 30% Kohlensäure mehr als bei 30°.

4) Lösungsmittel-Einfluß: Der gleiche Temperatureffekt tritt auch in anderen Lösungsmitteln auf, wie aus Kurvenbild 4 ersichtlich ist. Die von W. Langenbeck festgestellte schädliche Wirkung des Wassers ist nicht zu beobachten. Verwendeten wir wasserfreies Glycerin oder Phenol, so ergaben sich, wie aus Kurve 5 hervorgeht, keinerlei Vorteile gegenüber der wäßrigen Lösung. Wasser ist also bei den hier studierten Decarboxylierungsreaktionen im Gegensatz zu den von Langenbeck verwendeten Carboxylase-Modellen, die nur in absolut wasserfreien Medien wirksam sind, ohne jeden schädigenden Einfluß.



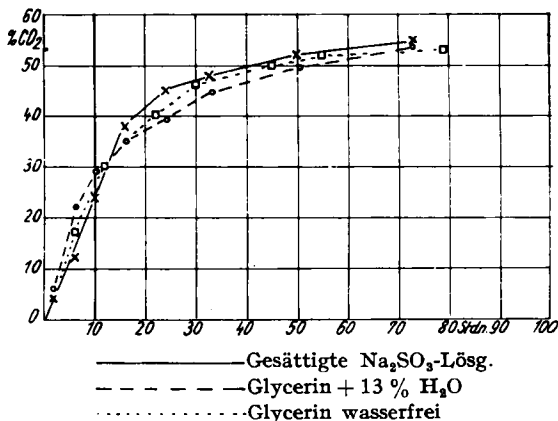
Kurve 4. (s. S. 2651).

Temperatur- und Lösungsmittel-Einfluß.

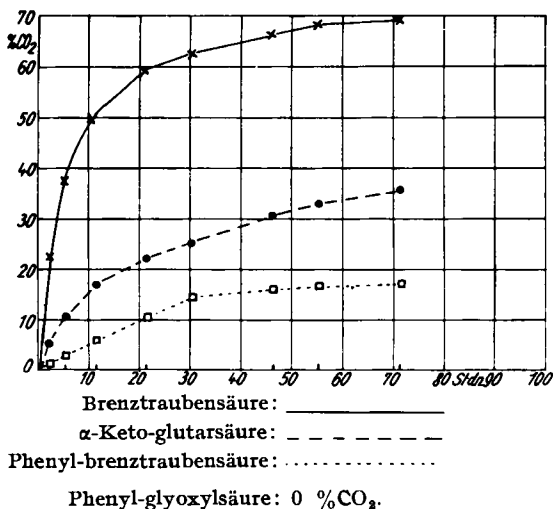
Es lag nun nahe, durch Zusatz von Aldehyd-Reagenzien zu versuchen, den Aldehyd abzufangen, um auf diese Weise das Amin wirkungsfähig zu erhalten und damit die Reaktion zu einer katalytischen zu gestalten. Unsere Versuche sind in dieser Richtung noch nicht abgeschlossen; Natriumsulfit vermag dies jedenfalls nicht, wie aus dem in Kurve 5 wiedergegebenen Reaktionsverlauf ersichtlich ist.

5) Variation der α -Keto-säuren: Bevor wir in dieser Richtung weiterarbeiteten, haben wir uns zunächst die Frage vorgelegt, wie sich andere Amine und andere α -Keto-säuren verhalten. Wie aus Kurve 6 hervorgeht, scheint eine Variation der α -Keto-säuren nur quantitative Unterschiede in der Ge-

schwindigkeit der Kohlensäure-Entwicklung zur Folge zu haben, sofern es sich um enolisierbare α -Keto-säuren handelt (Kurve 6). Ist die Säure jedoch nicht enolisierbar, dann tritt überhaupt keine Kohlensäure-Entwicklung auf, wie am Beispiel der Phenyl-glyoxylsäure gezeigt wird.



Kurve 5. (s. S. 2651).

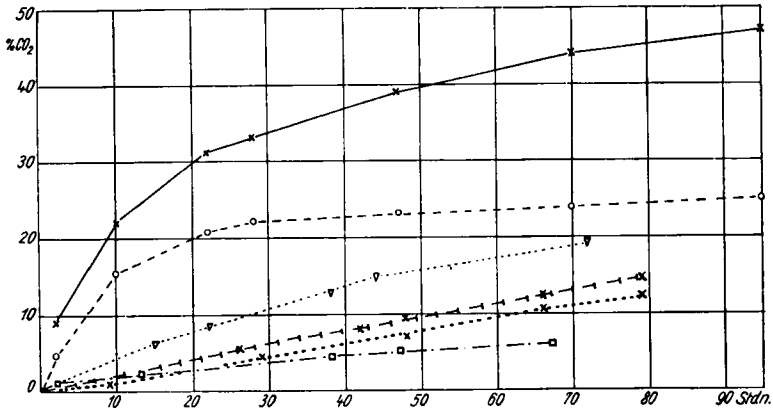


Phenyl-glyoxylsäure: 0 %CO₂.

Kurve 6. (s. S. 2652).

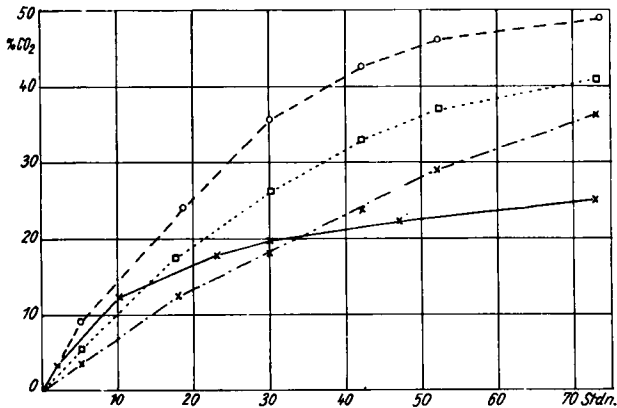
6) Variation der Amine: Die Variation der Amine zeigt ebenfalls beträchtliche Abweichungen von den Ergebnissen, die man unter den Langenbeckschen Versuchsbedingungen erhält. Während alle primären Amine wirksam sind — wir haben Ammoniak, Methylamin, Anilin, Benzylamin, Phenyl-äthylamin und Histamin untersucht —, waren die von uns angewendeten Aminosäuren Arginin, Glutaminsäure, Tyrosin

Tryptophan und als größeres Molekül Clupeinsäure-methylester¹¹⁾ praktisch unwirksam, ebenso die sekundären Amine.



[NH₄]Cl: —————
 [CH₃.NH₃]Cl: - - - - -
 Arginin x HCl: - · - · -
 Histamin x HCl: ·······
 Tyramin: - · - · -
 β -[3-Methoxy-4-oxy-phenyl]-äthylamin x HCl: - - - - -

Kurve 7. (s. S. 2653). Variation der Amine.



————— Anilin x HCl
 - - - - - Benzylamin x HCl
 ······· Homopiperonylamin x HCl
 - · - · - β -[4-Methoxy-phenyl]-äthylamin x HCl

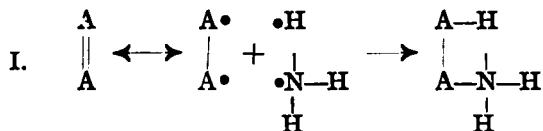
Kurve 8. (s. S. 2654). Variation der Amine.

Nach diesen Versuchsergebnissen ergibt sich folgender Sachverhalt: Auch in wäßrigem Medium werden α -Keto-säuren von primären Aminen

¹¹⁾ Für die liebenswürdige Überlassung dieses kostbaren Präparates sind wir dem Direktor des Institutes für vegetative Physiologie, Hrn. Prof. Dr. K. Felix, zu großem Dank verpflichtet.

decarboxyliert. Der Mechanismus beruht anscheinend auf der Anlagerung des Amins an die Enol-Form der Ketosäure, Wasser-Abspaltung zur Iminosäure (deshalb wirken nur primäre Amine; vergl. Knoop u. Oesterlin¹²⁾) und spontane Spaltung in Kohlensäure und Aldimin. In alkohol. Lösung dagegen muß sich auch aus nicht enolisierbaren α -Keto-säuren und primären Aminen in gleicher Weise die Iminosäure bilden können, wie aus der eleganten Modellreaktion biologischer Aminosäure-Synthese von Knoop und Oesterlin (l. c.) hervorgeht. Die genannten Autoren konnten sowohl alkoholisch-ammoniakalische Lösungen von Phenyl-glyoxylsäure als auch von Trimethyl-brenztraubensäure katalytisch zur Phenylamino-essigsäure bzw. β -Trimethylalanin hydrieren und überzeugend dartun, daß nicht etwa die Hydroxylgruppe des Anlagerungsproduktes reaktiv entfernt wird. Ebenso wird Phenyl-glyoxylsäure von Langenbecks¹⁰⁾ Carboxylase-Modellen bei 37° decarboxyliert, wenn man in wasserfreiem Medium arbeitet. Spuren Wasser verhindern — in Übereinstimmung mit unseren Befunden die Reaktion. Phenyl-glyoxylsäure wird ferner von dem Ferment Carboxylase glatt gespalten¹³⁾. Auch hier muß sich also die Iminosäure bilden können. Diese Tatsachen zwingen zunächst zu einer Überprüfung des Anlagerungsmechanismus des Amins an die α -Keto-säure.

Neben der Addition des Amins an die C:C-Doppelbindung der enolisierten Keto-säure würde die gleiche Anlagerung an die C:O-Doppelbindung die Einbeziehung aller nicht enolisierbaren α -Keto-säuren in den gleichen Decarboxylierungsmechanismus gestatten. Formuliert man sich eine solche Anlagerung unter Berücksichtigung unserer heutigen Kenntnisse von der Natur der homöopolaren Bindung (jeder Valenzstrich bedeutet ein Elektronenpaar, die Punkte Elektronen), so muß der Anlagerung des Amins an den elektromeren¹⁴⁾ Zustand der Doppelbindung nach Schema I:

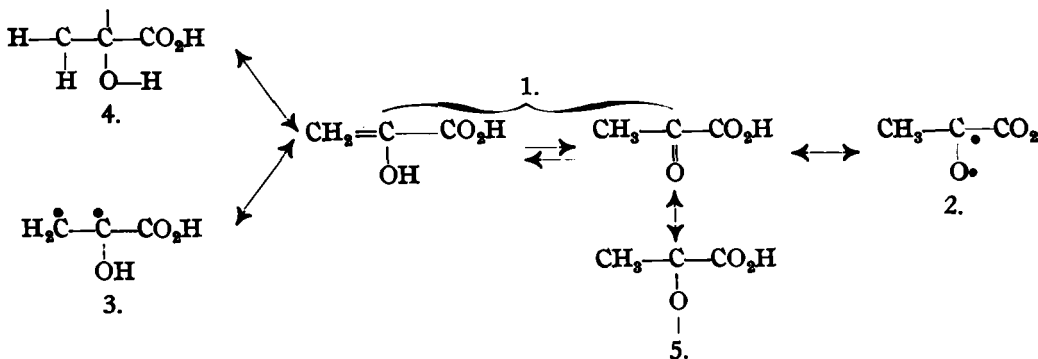


eine energieverbrauchende Spaltung des Amins in ein Wasserstoffatom und ein Aminradikal vorhergehen. Eine solche Anlagerung würde nur dann freiwillig verlaufen, wenn die bei der Anlagerung freiwerdende Energie die zur Abspaltung des Wasserstoffatoms erforderliche Energie zu decken imstande wäre. Außer dieser Formulierung bietet die Vorstellung elektromerer Zustände eine zweite Möglichkeit eines Anlagerungsmechanismus. Entsprechen die mesomeren Formen 2 und 3 dem Schema I, das als Diradikal sehr energiereich sein muß und nach den magnetochemischen Untersuchungen

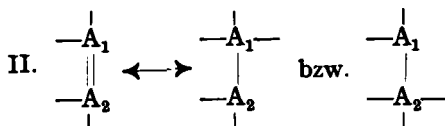
¹²⁾ Knoop u. Oesterlin, Ztschr. physiol. Chem. 148, 294 [1925].

¹³⁾ Neuberg u. Karczag, Biochem. Ztschr. 37, 175.

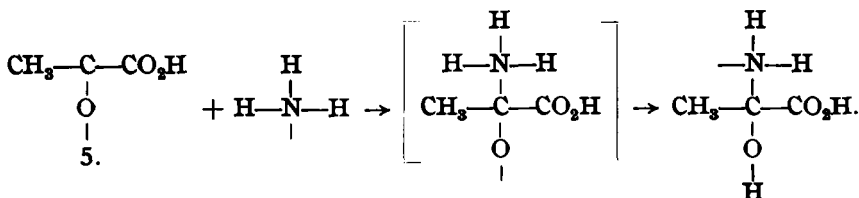
¹⁴⁾ Über Elektrochemie = Mesomerie vergl. F. Arndt u. B. Eistert, Ztschr. physikal. Chem. (B) 31, 125 [1935]; über den Doppelpfeil als Symbol mesomere Zustände s. C. R. Bury, Journ. Amer. chem. Soc. 57, 2115 [1935]; B. Eistert, Angew. Chem. 49, 33 [1936].



E. Müllers¹⁵⁾ als äußerst selten existenzfähig anzusehen ist, so stellen die Mesomeren 4 und 5 Formen des Schemas II dar, bei denen das zweite Elek-



tronenpaar der Doppelbindung als Ganzes einmal A_1 , einmal A_2 zugehört. In diesen beiden Grenzzuständen hat dann entweder A_2 oder A_1 eine Oktettlücke, in die das Aminmolekül mit seinem ungebundenen Elektronenpaar eingelagert werden kann:



Dieser Vorgang ist dem Eintritt einesamins in Schwermetallkomplexe gleichzusetzen; er erscheint energetisch viel günstiger als der Vorgang entsprechend Schema I und besitzt den Vorzug die Aminanlagerung als von der Enolisierbarkeit der Keto-säure unabhängig erscheinen zu lassen, was sie ja auch tatsächlich ist. Wir geben daher dieser Formulierung II den Vorzug. Folgerichtig müssen wir dann die Annahme machen, daß die elektromeren Zustände vom Medium derart beeinflußt werden, daß Wasser bei nicht enolisierbaren α -Keto-säuren die Ausbildung oder die Reaktionsfähigkeit des Zustandes 5 verhindert¹⁶⁾, bei enolisierbaren nicht. In wasserfreiem Medium lagern dagegen alle α -Keto-säuren primäre Amine an. Die Wirkung des Wassers

¹⁵⁾ E. Müller, I. Müller-Rodloff u. W. Bunge, A. 520, 235 [1935]; 521, 89 [1935].

¹⁶⁾ Für Zustand 4 scheint unter allen Umständen das Gleiche zu gelten, denn hier würde der Aminrest an das β -Kohlenstoffatom zu stehen kommen, was praktisch nicht der Fall ist.

auf die Zustände der Keto-säure hätte eine Parallele in den bekannten von Hantzsch auf optischem Wege ermittelten beiden Formen der Carbonsäuren, der normalen, dissoziierten Säure in wäßr. Lösung einerseits, der Pseudosäure in nicht wäßrigem Medium andererseits. Der Decarboxylierungs-Mechanismus der α -Keto-säuren durch primäre Amine wäre danach folgendermaßen zu formulieren: 1) Addition des Amins an die Keto-säure in der mesomeren Form, die die Oktettlücke am α -Kohlenstoffatom aufweist. 2) Abspaltung von Wasser zur Iminosäure. 3) Spontane Spaltung der Iminosäure in Kohlensäure und Aldimin.

Es fragt sich nun weiter, unter welchen Umständen wird diese Spaltung zu einer katalytischen? Offenbar dann, wenn das Amin aus dem Aldimin regeneriert wird und dieses keiner anderweitigen Umsetzung anheimfällt. Daß in wäßriger Lösung vorläufig nicht mehr als ein Mol. Brenztraubensäure von einem Mol. Amin gespalten wird, liegt u. E. daran, daß in wäßriger Lösung Geschwindigkeit und Umfang der Nebenreaktionen, die das Aldimin irreversibel verändern, wesentlich größer sind als in nicht wäßrigem Medium. Daß sich diese Nebenreaktionen zurückdrängen lassen, beweist unser Versuch in Wasser bei 73^o, wo bereits in 4 Stdn. 80% Kohlensäure entwickelt wurden. Berücksichtigt man, daß hierbei die von Böttinger¹⁷⁾ beobachtete Uvitoninsäure, ferner wahrscheinlich auch die Acetyl-amino-propionsäure nach De Jong¹⁸⁾ entsteht, so erscheint die Hoffnung berechtigt, daß durch Wahl geeigneter Versuchsbedingungen auch mehr als 1 Mol. Brenztraubensäure durch ein Mol. Amin decarboxyliert werden kann. Bei der Uvitoninsäure-Bildung werden pro Mol. Amin 2 Mol. Brenztraubensäure undecarboxyliert verbraucht, bei der De Jong'schen Reaktion je 1 Mol. Da wir in allen Versuchen ein gleichbleibendes Mol.-Verhältnis Amin zu Keto-säure wie 1 zu 2.5 angewendet haben, konnte das Ende der Reaktion auch durch Mangel an Keto-säure hervorgerufen sein. Als wir daher den nicht mehr reagierenden Ansätzen — in denen stets noch größere Mengen Amin zu finden waren — weiter Brenztraubensäure zusetzten, trat tatsächlich erneute Kohlensäure-Entwicklung auf. Da sich diese neuerliche Entwicklung von mehreren Faktoren in vorläufig nicht durchsichtiger Weise abhängig erwies, soll über diese kurz vor Abschluß der Arbeit gemachte Beobachtung zu einem späteren Zeitpunkt berichtet werden.

Zusammenfassung.

Im Anschluß an Isochinolin-Ringschlüsse zwischen Oxyphenyl-äthylaminen und α -Keto-säuren wird gefunden, daß primäre Amine α -Keto-säuren auch unter physiologischen Bedingungen zu decarboxylieren im Stande sind, daß also Wasser kein prinzipielles Hindernis für diese Spaltung ist, wie das nach den Langenbeckschen Versuchen mit Carboxylase-Modellen den Anschein hatte. In Wasser wird das Amin nur relativ rasch durch Nebenreaktionen verbraucht bzw. aus dem Aldimin nicht zurückgebildet, so daß (vorläufig) nicht von einer katalytischen Spaltung gesprochen werden kann.

¹⁷⁾ Böttinger, A. 188, 330; 208, 138; B. 18, 2032 [1880]; De Jong, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 28, 136.

¹⁸⁾ De Jong, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 19, 264, 299 [1900]; 28, 135 [1904].

Nicht enolisierbare α -Keto-säuren bilden nach unseren Versuchen in Wasser keine Iminosäuren mit Aminen, wohl aber in nicht wäßrigen Medien (Versuche von Knoop u. Oesterlin l. c. und W. Langenbeck mit Trimethyl-brenztraubensäure und Phenyl-glyoxylsäure). Da Phenyl-glyoxylsäure auch von dem Ferment Carboxylase gespalten wird, schließen wir, daß auch diese Fermentreaktion in nicht wäßrigem Medium sich vollziehen müsse. Den wasserfreien Reaktionsraum in der wäßrigen Gärung zu schaffen wäre u. U. Aufgabe des Apoferment-Moleküls¹⁹⁾, das gleichzeitig Nebenreaktionen des Aldimins weitgehend zu verhindern hätte. Als wirksames Co-Ferment könnte dann jedes primäre Amin — im einfachsten Fall schon Ammoniak — dienen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für Unterstützung der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

A) Synthese von Tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäuren.

β -[3.4-Dioxy-phenyl]-äthyl-amin-Chlorhydrat.

2 g nach G. Hahn und O. Schales²⁰⁾ dargestelltes β -[3.4-Dimethoxy-phenyl]-äthylamin wurden in 7 ccm konz. Salzsäure gelöst und 2 Std. in der Bombe auf 150° erhitzt. Nach Erkalten krystallisierte aus der dunkelbraunen Lösung das Salz des Dioxyphenyl-äthylamins in langen farblosen Nadeln. Es wurde mit wenig eiskalter konz. Salzsäure gewaschen und auf Ton getrocknet. Ausbeute 1.9 g (90.8% d. Th.).

Übereinstimmend mit der Literatur²¹⁾ zersetzte sich die Verbindung nach vorangegangener Schwarzfärbung von etwa 240° ab, ihre wäßr. Lösung gab mit Ferrichlorid eine intensiv grüne Färbung und ihr Pikrat — aus der wäßr. Lösung mit überschüss. wäßr. Pikrinsäure erhalten — zersetzte sich bei 189—190°. Das Chlorhydrat kann durch Umfällen aus Methanol + Äther noch weiter gereinigt werden; für die folgenden Kondensationen erwies sich das aber als überflüssig.

6.7-Dioxy-1-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-carbonsäure-(1).

4-mal je 200 mg (1.2 MMol) Phenyl-brenztraubensäure²²⁾ wurden in je 2 ccm Wasser unter Zusatz von Ammoniak gelöst und zu dieser Lösung 189 mg (1 MMol) β -[3.4-Dioxy-phenyl]-äthyl-amin-Chlorhydrat in je 2 ccm Wasser hinzugegeben und nach Einstellen des p_H -Wertes durch Zugabe von etwas Ammoniak oder Salzsäure im Thermostaten belassen. Das Kondensationsprodukt schied sich in weißen Drusen ab.

¹⁹⁾ Diese Auffassung hat W. Langenbeck, l. c., bereits vertreten und in einem Modellversuch demonstriert. ²⁰⁾ B. 67, 1486 [1934].

²¹⁾ Waser u. Sommer, Helv. chim. Acta 6, 61 [1923]; Schöpf u. Bayerle, A. 513, 190 [1934].

²²⁾ Plöchl, B. 16, 2815 [1883]; Erlenmeyer jun., A. 271, 165 [1892].

pH-Abhängigkeit.

200 mg Keto-säure, 189 mg Amin-Chlorhydrat zu 4 ccm gelöst bei 25°.

pH	Ausbeute auf Amin berechnet nach					
	5 Tgn.		12 Tgn.		25 Tgn.	
	mg	% d. Th.	mg	% d. Th.	mg	% d. Th.
4	73	24.4	148	49.5	208	79.6
5.2	219	73.3	239	80.0	249	83.4
6	260	87.0	270	90.4	275	92.0
7.4	255	85.2	260	87.0	264	88.4

Die Substanz war in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich, leicht in Alkali, wobei infolge Luft-Oxydation Verfärbung eintrat, ferner in chlorwasserstoffhaltigem Methanol und in heißer etwa 18-proz. Salzsäure. Aus ihr wurde sie umkrystallisiert und das Chlorhydrat, das sich nach vorangegangener Gelbfärbung von etwa 240° ab zersetzte, analysiert. Aus der wäßr. Lösung des Chlorhydrates konnte die Säure durch Zusatz von viel Natriumacetat in der Hitze wieder erhalten werden. Sie fiel dann stets in nicht ganz farblosen Krystallen, was auf die Empfindlichkeit der Brenzcatechin-Struktur gegen Luft-Sauerstoff in alkal. Lösung zurückzuführen ist. Zur Analyse war daher nur das Chlorhydrat geeignet.

4.790 mg Subst. (100°, Hochvak.): 10.645 mg CO₂, 2.360 mg H₂O.

C₁₇H₁₈O₄NCl (335.6). Ber. C 60.79, H 5.40. Gef. C 60.60, H 5.51.

Methylierung der 6.7-Dioxy-1-benzyl-1.2.3.4-tetrahydroisochinolin-carbonsäure-(1).

3.2 g der Säure wurden mit 10 ccm frisch destilliertem Dimethylsulfat übergossen und innerhalb von 1½ Stdn. unter kräftigem Schütteln tropfenweise mit 15 ccm 25-proz. Natronlauge bei höchstens 30° versetzt. Nach Zugabe der Hälfte der Natronlauge war eine tief braunrote Lösung entstanden, aus der sich gegen Ende der Zugabe der Methylester in weißen Krystallen abschied.

a) 6.7-Dimethoxy-1-benzyl-N-methyl-1.2.3.4-tetrahydroisochinolin-carbonsäure-(1)-methylester.

An Krystallen des Methylesters wurden 0.95 g erhalten (25% d. Th.). Das Rohprodukt schmolz zwischen 105 und 110° und war in Säuren, Methanol, Essigester, Benzol und Äther löslich, in Wasser und Basen unlöslich. Nach 3-maligem Umkrystallisieren aus wenig Methanol lag der Schmp. bei 118°.

4.517 mg Subst. (40°, Hochvak.): 11.765 mg CO₂, 3.010 mg H₂O.

C₂₁H₂₅O₄N (355.2). Ber. C 70.95, H 7.09. Gef. C 71.03, H 7.45.

6.7-Dimethoxy-1-benzyl-1.2.3.4-tetrahydroisochinolin-carbonsäure-(1)-methylbetain.

Chlorhydrat: Die hellgelbe, klare Methylierungs-Lösung wurde nach Absaugen des Methylesters nach und nach mit 60 g 50-proz. Kalilauge versetzt. Trotz eintretender starker Erwärmung auf etwa 80° wurde nicht mehr gekühlt. Dabei entwickelte sich viel Gas, das als Dimethyläther identifiziert wurde.

Aus der Lösung schied sich ein braunes Öl aus. Das Öl erstarrte bei 0°; aus der Lösung hatten sich nach längerem Stehenlassen in Eis verfilzte Nadeln

des gleichen Stoffes ausgeschieden. Das zum Teil noch ölige Produkt wurde auf Ton im Vakuumexsiccator getrocknet. Da eine Probe weder durch Umlösen aus Alkohol, noch durch Umfällen mittels Alkohol-Essigester ein völlig ölfreies Produkt lieferte, wurde in wenig absol. Alkohol aufgeschlämmt und HCl-Gas eingeleitet. Nach Filtrieren wurde unter Anreiben mit etwa 150 ccm Äther versetzt. Am anderen Morgen hatten sich 1.7 g (40.6% d. Th.) fast farblose Krystalle des Chlorhydrates abgeschieden. 3-mal aus heißem Wasser umkrystallisiert, zersetzten sie sich von 167° ab.

4.726 mg Sbst. (100°, 0.1 mm P_2O_5): 11.120 mg CO_2 , 2.850 mg H_2O .

$C_{21}H_{26}O_4NCl$ (391.67). Ber. C 64.34, H 6.69. Gef. C 64.17, H 6.74.

Freies Betain: Die wäbr. Lösung des Chlorhydrates wurde mit 50-proz. Kalilauge versetzt, dabei trat ölige Trübung ein; beim Kühlen krystallisierten lange Nadelbüschel. Sie waren nach den Eigenschaften identisch mit dem oben durch Kalilauge aus der Methylierungs-Lösung gefällten Produkt. In Wasser und Methanol löste sich die Substanz spielend, etwas schwerer in Äthanol; sonst war sie unlöslich. Durch wiederholtes Lösen in wenig Äthanol und Fällen mit Essigester oder Aceton wurde sie in langen, feinen Nadelbüscheln vom Schmp. 138—139° erhalten; sie enthielt keine Spur Kalium mehr, und ihre wäbr. Lösung reagierte schwach sauer, p_H 4.8—5.

6.7-Dimethoxy-1-benzyl-N-methyl-1.2.3.4-tetrahydro- isochinolin-carbonsäure-(1).

950 mg des Methylesters wurden mit 25 ccm methylalkohol. Kalilauge 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht und darauf der Alkohol verjagt, bis der Rückstand fest zu werden begann. Der Rückstand wurde mit 30 bis 40 ccm Wasser aufgenommen und durch 3-maliges Ausäthern nicht verseifeter Ester entfernt. Dann wurde mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach Einengen auf dem Drahtnetz auf 20 ccm und Anreiben wurde über Nacht stengelassen. Am nächsten Tage hatten sich 720 mg des Chlorhydrates abgeschieden (68.8% d. Th.). Zur Analyse aus heißer 20-proz. Salzsäure umkrystallisiert, schmolz es bei 199—200°.

4.922 mg Sbst. (100°, 0.1 mm, P_2O_5). 11.450 mg CO_2 , 2.840 mg H_2O .

$C_{20}H_{24}O_4NCl$ (377.65). Ber. C 63.55, H 6.41. Gef. C 63.45, H 6.46.

Das Chlorhydrat war in Äther, Benzol, Aceton und Essigester unlöslich. Äthanol löste langsam, schneller Methanol und besonders leicht Wasser. Konzentrierte Lösungen schieden mit konz. Alkali die entsprechenden Salze aus.

Zur Darstellung der freien Säure wurde eine Lösung von 20 mg Chlorhydrat in 0.5 ccm Wasser mit soviel Ammoniak versetzt, bis eine ganz schwache Gelbfärbung eintrat. Diese wurde durch eine Spur Salzsäure wieder aufgehoben. Nach einiger Zeit schieden sich feine Nadelchen der Säure aus (das Chlorhydrat krystallisiert in derben Spießeln). Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Wasser war die Substanz völlig halogenfrei. Im Gegensatz zum Chlorhydrat war sie auch in Benzol und Aceton etwas löslich, Methanol und Äthanol lösten ebenfalls, kaltes Wasser nur sehr langsam. Beim Erhitzen sackte sie bei 100° zusammen (Krystallwasser!) und zersetzte sich bei 179° bis 181° unter Braunfärbung. Bei längerem Stehenlassen im diffusen Tageslicht, schneller im Sonnenlicht zersetzte sich die Säure unter CO_2 -Entwicklung zu einem gelben Öl, das sich nicht mehr in Alkali löste.

6—8 mg der Säure wurden in einem kleinen Reagensglas das mit 2 hintereinander geschalteten U-Röhrchen — das erste enthielt Barytwasser, das folgende Kalilauge — verbunden war, dem Sonnenlicht ausgesetzt. Schon nach kurzer Zeit hatte sich eine dünne Haut, nach längerer Belichtung ein dicker weißer Niederschlag auf der der Substanz zugewandten Seite der Barytlösung gebildet, während die Substanz selbst in ein gelbes Öl übergegangen war.

6.7-Dioxy-1-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-carbonsäure-(1).

Eine Lösung von 0.9 g (4.8 MMol) β -[3.4-Dioxy-phenyl]-äthyl-amin-Chlorhydrat und 0.4 g (5.5 MMol) Brenztraubensäure in 5 ccm Wasser wurde durch Zugabe von einigen Tropfen konz. Ammoniak auf etwa p_H 4 gebracht. Nach 4 Tgn. hatten sich im Thermostaten bei 25° 0.84 g (78.5% d. Th.) Kondensationsprodukt in langen Nadeln abgeschieden, nach Einengen auf etwa 2 ccm weitere 0.15 g (zus. 0.990 g = 92.5% d. Th.).

Der von der Erhitzungsgeschwindigkeit stark abhängige Zersetzungspunkt lag bei mäßig schnellem Erhitzen zwischen 230 und 235°. Die Substanz war leicht löslich in Methanol, schwerer in Wasser — 1 ccm Wasser löste bei 20° 40 mg —, unlöslich in Äther, Benzol, Chloroform, Aceton und Essigester. Sie war halogenfrei und ihre wäbr. Lösung gab mit Ferrichlorid eine intensiv grüne Färbung. Zur Analyse wurde 3-mal aus heißem Wasser umkrystallisiert.

4.465 mg Sbst. (100°, 12 mm, P_2O_5): 9.655 mg CO_2 , 2.220 mg H_2O .

$C_{11}H_{13}O_4N$ (223.11). Ber. C 59.18, H 5.87. Gef. C 58.98, H 5.57.

6.7-Dioxy-1-*p*-oxybenzyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-carbonsäure-(1).

Je 1.3 MMol *p*-Oxy-phenyl-brenztraubensäure²³⁾ wurden unter Zusatz von einigen Tropfen konz. Ammoniak in 2 ccm Wasser gelöst und 1.5 MMol β -[3.4-Dioxy-phenyl]-äthyl-amin-Chlorhydrat in 2 ccm Wasser zugegeben.

p_H -Abhängigkeit.

234 mg Keto-säure, 284 mg Amin-Chlorhydrat zu 4 ccm gelöst bei 25°.

Ausbeute auf angew. Säure nach

p_H	4 Tgn.		12 Tgn.		18 Tgn.	
	mg	%	mg	%	mg	%
3.8	112	27.4	165	40.3	189	46.2
5	300	73.2	337	82.3	347	84.8
6.6	220	53.7	—	—	—	—

Bei p_H 6.6 war die Lösung nach 12 Tgn. durch Luft-Oxydation tief dunkelbraun geworden unter Abscheidung geringer Mengen eines schwarzen Produktes.

Die Substanz war außer in Wasser auch in den üblichen organischen Lösungsmitteln unlöslich. Leicht löste Alkali, salzsaures Methanol und etwas schwerer heiße konz. Salzsäure, aus der sich beim Erkalten das Chlor-

²³⁾ Erlenmeyer u. Halsey, A. 307, 139 [1899]; Hahn u. Werner, l. c.

hydrat in derben weißen Krystallen abschied. Es färbte sich beim Erhitzen von etwa 240° ab langsam gelb, bei 255° braunrot und bei 260° trat lebhaftere Zersetzung ein. Zur Analyse wurde 2-mal aus heißer konz. Salzsäure umkrystallisiert.

4.174 mg Subst. (100°, 0.1 mm): 8.895 mg CO₂, 2.010 mg H₂O.

C₁₇H₁₈O₅NCl (351.6). Ber. C 58.02, H 5.16. Gef. C 58.12, H 5.39.

6.7-Dioxy-1-*m*-oxybenzyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-carbonsäure-(1).

Je 1.6 MMol *m*-Oxyphenyl-brenztraubensäure²⁴⁾ in 2 ccm Wasser und je 1.5 MMol β -[3.4-Dioxy-phenyl]-äthylamin-Chlorhydrat in 2 ccm Wasser wurden in entspr. Weise verarbeitet.

pH-Abhängigkeit.

300 mg Keto-säure, 284 mg Amin-Chlorhydrat zu 4 ccm gelöst bei 25°.

pH	Ausbeute auf angew. Amin ber. nach			
	6 Tgn.		12 Tgn.	
	mg	%	mg	%
4.58	58	12.3	138	29.2
5	165	34.9	264	55.9
6.4	170	35.8	—	—

Bei pH 6.4 war auch hier Luftoxydation eingetreten; ausgeschieden hatte sich nur noch wenig stark verunreinigtes Produkt.

In der Löslichkeit gleicht die Substanz vollkommen der entspr. *p*-Oxybenzyl-Verbindung. Zur Reinigung wurde in heißer 18-proz. Salzsäure gelöst, mit Tierkohle gekocht und auf die Hälfte des Volumens eingengt. Schon in der Hitze schieden sich die derben Krystalle des Chlorhydrates aus, die noch einigemal auf dieselbe Weise ohne Tierkohle gereinigt wurden. Beim Erhitzen verfärbte sich das Chlorhydrat von 220° ab über gelb nach rot, und von 255° ab trat lebhaftere Zersetzung ein.

4.710 mg Subst. (100°, 0.1 mm): 10.030 mg CO₂, 2.180 mg H₂O.

C₁₇H₁₈O₅NCl (351.6). Ber. C 58.02, H 5.16. Gef. C 58.05, H 5.18.

6.7-Dioxy-1-*o*-oxybenzyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-carbonsäure-(1).

Da *o*-Oxyphenyl-brenztraubensäure²⁵⁾ in saurer Lösung als Oxy-cumarin vorliegt und als solches in Wasser unlöslich ist, wurde die Kondensation wie folgt vorgenommen. 200 mg des Oxy-cumarins wurden in 4 ccm heißer 2-*n*. Natronlauge gelöst und nach Erkalten bis zur Sättigung Kohlendioxyd eingeleitet. Darauf wurden 189 mg β -[3.4-Dioxy-phenyl]-äthylamin-Chlorhydrat in 1 ccm Wasser zugegeben und das fest verschlossene Reaktionsgefäß 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde abgesaugt. Erhalten wurden 250 mg (71% d. Th.) einer Substanz, die sich bei mäßig schnellem Erhitzen von 250° ab zersetzte und im übrigen dieselben Eigenschaften zeigte wie die beschriebenen Kondensationsprodukte zwischen Dioxyphenyl-äthylamin und Phenyl-brenztrauben-

²⁴⁾ Erlenmeyer u. Wittenberg, A. **337**, 294 [1904].

²⁵⁾ Plöchl u. Wolfrum, B. **18**, 1185 [1885]; Erlenmeyer u. Nadlin, A. **337**, 283 [1904].

säuren. Sie war leicht löslich in salzsaurem Methanol, etwas schwerer in verd. Salzsäure, unlöslich in Äther, Benzol und kaltem Wasser. Durch Abstumpfen der salzsauren Lösung mit Natriumacetat ließ sie sich wieder ausfällen; ebenso fielen aus der wäßr. Lösung ihres Chlorhydrates alsbald die Krystalle der freien Säure wieder aus. Das durch 3-maliges Umkrystallisieren aus heißer 18-proz. Salzsäure erhaltene Chlorhydrat enthielt 3 Mol. Wasser, schmolz von 155° ab im eigenen Krystallwasser und zersetzte sich von 220° ab.

4.959 mg Sbst. verloren (60°, 0.1 mm, P₂O₅) 0.620 mg an Gewicht.

Ber. (als Trihydrat) H₂O 12.23. Gef. H₂O 12.50.

4.339 mg wasserfreie Sbst.: 9.165 mg CO₂, 2.080 mg H₂O.

C₁₇H₁₈O₅NCl (351.6). Ber. C 58.02, H 5.16. Gef. C 57.61, H 5.36.

Lactam der 6.7-Dioxy-1-carboxyäthyl-1.2.3.4-tetrahydroisochinolin-carbonsäure-(1).

Wurde α -Keto-glutarsäure²⁶⁾ mit β -[3.4-Dioxy-phenyl]-äthylamin bei 25° und p_H 3 bis 6 stehen gelassen, so trat auch nach Monaten keine Abscheidung ein. Erst beim Ansäuern mit Salzsäure und Erhitzen krystallisierte das Lactam in schlechter Ausbeute aus, obwohl es in kalter Salzsäure schwer löslich ist. Als bestes Verfahren erwies sich folgendes: 330 mg Keto-glutarsäure in 3 ccm Wasser wurden zu der Lösung von 380 mg des Amin-Chlorhydrates in 1 ccm Wasser gegeben. Die Lösung wurde filtriert und dann auf dem Wasserbade erhitzt. Der p_H-Wert der Lösung lag noch etwas unter p_H 1. Nach 6-stdg. Erhitzen konnten 80 mg Kondensationsprodukt abgesaugt werden (15.2% d. Th. auf angew. Amin bezog.). 10 Stdn. später wurden weitere 120 mg (22.8% d. Th.) erhalten, insgesamt also nach 16 Stdn. 200 mg (38% d. Th.) derbe, schwach gelblich-braune Krystalle.

Sie waren unlöslich in Äther, Petroläther, Benzol, Essigester und Aceton, schwer in Äthanol und kaltem Wasser, ziemlich löslich in Methanol und heißem Wasser und leicht löslich in Ammoniak und Alkali. Zur Analyse wurde in heißer 18-proz. Salzsäure gelöst, mit Tierkohle gekocht, filtriert und erkalten gelassen. Hierbei, oft aber erst nach nochmaligem kurzen Anwärmen schieden sich derbe Krystalle aus, die mit viel kaltem Wasser gewaschen wurden. Auf diese Weise wurde noch 2-mal ohne Tierkohle-Zusatz unkrystallisiert. Die salzsaure Lösung des Produktes war schwach gelb gefärbt ebenso wie die zur Analyse gebrachte Substanz selbst. Sie war vollkommen halogenfrei, färbte sich bei 215° dunkel und zersetzte sich bei 255—260°.

4.060 mg Sbst. (100°, Hochvak.): 8.805 mg CO₂, 1.800 mg H₂O, 0.018 mg Rest.

C₁₃H₁₃O₅N (263.1). Ber. C 59.29, H 4.99. Gef. C 59.40, H 4.98.

6.7-Dioxy-1-[*p*-oxy-*m*-methoxy-benzyl]-1.2.3.4-tetrahydroisochinolin-carbonsäure-(1).

Aus je 2 MMol des β -[3.4-Dioxy-phenyl]-äthylamin-Chlorhydrats in 2 ccm Wasser und je 2.1 Mol der [*p*-Oxy-*m*-methoxy-phenyl]-brenztraubensäure²⁷⁾ in 2 ccm Wasser.

²⁶⁾ Blaise u. Gault, Compt. rend. Acad. Sciences **147**, 199 [1921].

²⁷⁾ Hahn, Baerwald, Schales u. Werber, I. c.

pH-Abhängigkeit.

440 mg Keto-säure, 378 mg Amin-Chlorhydrat zu 4 ccm gelöst bei 25°.

pH	Ausbeute auf Amin ber. nach					
	18 Stdn.		42 Stdn.		90 Stdn.	
	mg	%	mg	%	mg	%
3	29	4.2	98	14.2	156	22.6
4	107	15.4	169	24.5	241	35.0
5.4	138	20.0	237	34.5	314	44.5
6.5	436	63.2	468	67.9	—	—
pH	9 Tgn.				14 Tgn.	
	mg	%	mg	%		
3	263	38.1	294	42.6		
4	307	44.4	331	48.0		
5.4	377	54.2	390	57.4		
6.5	—	—	—	—		

Bei p_H 6.5 war auch hier wieder Luft-Oxydation eingetreten; ausgeschieden hatte sich aus der tief dunklen Lösung nach 90 Stdn. nichts mehr. Die bis dahin ausgeschiedene Substanz war im Gegensatz zu der aus stärker saurem Medium erhaltenen uneinheitlich.

Ein weiterer Ansatz, bei dem die Konzentration der Reaktionsteilnehmer größer gewählt wurde, ergab in kürzerer Zeit eine bessere Ausbeute:

4.5 g der Keto-säure wurden durch Erhitzen und Zusatz von Ammoniak mit 28 ccm Wasser in Lösung gebracht, darauf mit 3.7 g des Amin-Chlorhydrates in 2 ccm Wasser versetzt und bei 25° und p_H 4 aufbewahrt. Ausbeute nach 6¹/₂ Tgn. 5.8 g (74.2% d. Th.).

Das in gelblichen Drusen herauskommende Kondensationsprodukt war schwer löslich in Methanol, noch schwerer in Äthanol. Vollkommen unlöslich war es in Wasser, Äther, Petroläther, Benzol, Aceton, Essigester, Chloroform und Methylchlorid, leicht löslich in Alkali unter Verfarbung, in chlorwasserstoffhaltigem Methanol und in stärkerer Salzsäure beim Erwärmen. Beim Abstumpfen der stark salzsauren Lösung der Substanz mit Natriumacetat, Natriumcarbonat oder Ammoniak bis Kongopapier nicht mehr gebläut wurde, schied sie sich in schönen, nach dem Trocknen immer schwach grau gefärbten Krystallen wieder aus. Auf diese Weise mehrmals gereinigt, zersetzte sie sich unter vorheriger Gelbfärbung von 230° ab. Zur Analyse wurde bei 100° über P₂O₅ im Vak. getrocknet, wobei die Substanz 1 Mol. Krystallwasser festhielt.

4.853 mg Sbst. (100°, 12 mm, P₂O₅): 10.660 mg CO₂, 2.486 mg H₂O.

C₁₈H₁₆O₆N + H₂O (363.2). Ber. C 59.48, H 5.83. Gef. C 59.91, H 5.73.

Chlorhydrat der 6.7-Dioxy-1-[p-oxy-m-methoxy-benzyl]-
1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-carbonsäure-(1).

400 mg des Kondensationsproduktes wurden zur Veresterung in 3 ccm Methanol aufgeschlämmt und 10 Stdn. unter Sieden HCl eingeleitet. Dabei trat sofort Lösung ein, und nach Verfärbung über dunkelbraun und dunkelgrün nach tief braun, fast schwarz, hatten sich wieder Krystalle ausgeschieden. Erhalten nach Einengen 360 mg (81.8% d. Th.). Aus Methanol-Essigester umkrystallisiert, zersetzten sie sich von 255 bis 260°. Es handelte sich um das 1 Mol. Krystallwasser enthaltende Chlorhydrat des Ausgangsproduktes,

das auch durch Trocknen bei 100° über Phosphorpentoxyd im Vakuum nicht wasserfrei erhalten werden konnte. Das Chlorhydrat löste sich spielend in Wasser und ging dabei in die sofort wieder auskrystallisierende freie Säure über.

4.861 mg Sbst. (100°, 12 mm, P₂O₅): 9.690 mg CO₂, 2.500 mg H₂O.
C₁₈H₂₀O₆NCl + H₂O (399.6). Ber. C 54.05, H 5.55. Gef. C 54.36, H 5.76.

Umsetzungsversuch mit Dinitrophenyl-hydrazin.

Zunächst wurde das Dinitrophenylhydrazon der [*p*-Oxy-*m*-methoxy-phenyl]-brenztraubensäure dargestellt, und zwar durch kurzes Aufkochen der in Eisessig gelösten Ketsäure mit der Eisessig-Lösung des Dinitrophenyl-hydrazins, wobei schwache Farbvertiefung eintrat. Nach dem Kühlen schied sich das Dinitrophenylhydrazon erst auf Zusatz von Wasser als rotes Krystallisat vom Schmp. 194—195° ab (Schmp. des Dinitrophenyl-hydrazins aus Eisessig 204—205°; Mischschmp. gab starke Depression), Krystallgestalt und Farbe waren deutlich verschieden. Die Farbe des Dinitrophenyl-hydrazons der Keto-säure war viel tiefer. Letzteres löste sich in Soda, fiel auf Zusatz von Säure wieder aus und ließ sich dann aus Eisessig umkrystallisieren.

Das weiter oben erhaltene Kondensationsprodukt aus der Keto-säure und dem 3.4-Dioxy- β -phenyl-äthylamin wurde ebenfalls mit der Eisessig-Lösung von überschüss. Dinitrophenyl-hydrazin aufgekocht. Es ging nicht in Lösung, was bei einer Schiffschen Base zu erwarten gewesen wäre. Nach 1 Stde. bei Wasserbad-Temperatur wurde abgesaugt, mit Eisessig gewaschen und auf Ton getrocknet. Die Menge war unverändert. Die Eisessig-Lösung lieferte beim Verdünnen mit Wasser Dinitrophenyl-hydrazin zurück-

Einwirkung von Phenyl-glyoxylsäure²⁸⁾ auf 3.4-Dioxy- β -phenyl-äthylamin.

330 mg (2.2 MMol) Phenyl-glyoxylsäure wurden mit einigen Tropfen Ammoniak in 2 ccm Wasser gelöst, 380 mg Amin-Chlorhydrat in 2 ccm Wasser zugegeben und die Lösung vom p_H etwa 5.6 im Thermostaten bei 25° aufbewahrt.

Ohne die geringste CO₂-Entwicklung hatte sich die Lösung nach 3 Mon. tief schwarz gefärbt; 80 mg eines schwarzen Schlammes hatten sich ausgeschieden. Das Filtrat von diesem wurde mit überschüss. salzsauren Phenyl-hydrazin versetzt. Nach Aufkochen und 1-stdg. Stehenlassen wurde das entstandene Phenylhydrazon abgesaugt: 420 mg (72.5% der angew. Keto-säure) vom Schmp. 159—160° unt. Zers. (Lit. 160 und 163° unt. Zers.). Mischschmp. ergab keine Depression.

Einwirkung von Brenztraubensäure auf Adrenalin.

680 mg Adrenalin in 5 ccm Wasser wurden mit 500 mg Brenztraubensäure versetzt und nach Zusatz von etwas Ammoniak bei 25° und einem p_H von ungefähr 4.2—4.4 knapp 4 Mon. im Thermostaten belassen.

Die infolge teilweiser Oxydation des Adrenalins tief dunkelrot gewordene Lösung wurde von einem schwarzen schlammigen Produkt abfiltriert und mit überschüss. Ammoniumcarbonat versetzt. Dabei fielen 72.3% des angesetzten Adrenalins (490 mg) mit einem Zers.-Pkt. von 210—215° wieder aus. In der Literatur wird der Zers.-Pkt. des Adrenalins mit 216° und höher angegeben, was mit der Schnelligkeit des Erhitzens zusammenhängt.

Auch bei Änderung des p_H-Wertes (p_H 4.1; 5.2; 6.2; 7.2 und 8) konnte keine Kondensation festgestellt werden. Ebenso wenig kondensierten sich Brenztraubensäure-ester, Dimethoxyphenyl-brenztraubensäure, Acetaldehyd und Phenyl-acetaldehyd mit Adrenalin.

²⁸⁾ Organ. Syntheses 1, 236 [1932].

Veräthert man die freien Oxygruppen des Dioxyphenyl-äthylamins, dann geht — entsprechend früheren Beobachtungen — die Kondensation mit Keto-säuren in der Hauptsache nur bis zur Stufe der Schiffschen Base. Untersucht wurden β -[3.4-Dimethoxy-phenyl]-äthyl-amin und [3.4-Dimethoxy-phenyl]-brenztraubensäure. Ferner Brenztraubensäure und *p*-Methoxyphenyl-äthylamin bzw. [3.4-Methylenedioxyphenyl]-äthyl-amin. Die Ansätze wurden in derselben Weise vorgenommen, wie schon mehrfach — z. B. bei der Einwirkung von Brenztraubensäure auf Adrenalin — beschrieben.

Da entsprechend den Erfahrungen von Späth und Berger (l. c.) und ebenso Hahn und Schales³⁾ zu erwarten war, daß auch hier wenigstens einige Procente der Isochinolin-Verbindung gebildet würden, wurden einige Ansätze sorgfältig aufgearbeitet. Daß keine Aminosäuren isoliert werden konnten, führen wir einerseits auf die geringe Menge, andererseits auf die Schwierigkeit der Isolierung zurück. Wie am Beispiel der 6.7-Dimethoxy-1-benzyl-*N*-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-carbonsäure-(1) gezeigt wurde, sind diese Säuren schon durch Licht zersetzlich. Es muß daher bei dem monatelangem Aufbewahren der Ansätze auch mit der Zersetzung der entstandenen Säuren gerechnet werden. Trotz des langen Stehenlassens konnten in jedem Falle zwischen 40% und 50% des angewandten Amins zurückgewonnen werden. Im übrigen gleicht das Bild des Reaktionsverlaufes vollkommen dem, das weiter unten bei der spontanen Decarboxylierung von Keto-säuren mit primären Aminen beschrieben wird.

B) Die spontane Decarboxylierung der α -Keto-säuren durch primäre Amine.

1.21 g (0.01 Mol) β -Phenyl-äthylamin wurden zusammen mit 2.64 g (0.03 Mol) Brenztraubensäure (frisch dest.) und 4 ccm Wasser in Lösung gebracht und nach Einstellen des p_{H} -Wertes der Lösung durch Zugabe von 1 ccm konz. Ammoniak auf etwa p_{H} 4 im Thermostaten bei 25° belassen. Alsbald setzte lebhaft Gasentwicklung ein, und die Lösung färbte sich schwach gelb. Das Gas konnte als Kohlendioxyd identifiziert werden und betrug nach 4 Tagen 65%, ber. auf Amin; danach war die Entwicklung nur noch schwach.

Nachdem etwa die Hälfte der Gasmenge entwickelt war, begann sich ein rotes Öl abzuscheiden. Es wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, dieses mit Wasser gewaschen und im Vak. abgedunstet. Sowohl Waschwasser als auch die Chloroform-Lösung zeigte eine charakteristische grüne Fluorescenz. Es hinterblieben 0.9 g eines glasig erstarrten hellbraunen Produktes, das nicht krystallisierbar war. Bei der Destillation im Hochvak. zersetzte es sich zum größten Teil; etwa 0.3 g gingen bei 1.5 mm zwischen 140 und 280° über. Das zähflüssige Destillat wurde mit Benzol aufgenommen und mit in Benzol gelöster Pikrinsäure versetzt. Nach kurzem Stehenlassen schieden sich aus der tief braunen Lösung hellgelbe Krystalle aus, die sich nach Umlösen aus Wasser als Pikrat des Phenyl-äthylamins vom Schmp. 169° erwiesen.

In der Annahme, daß es sich um die Schiffsche Base aus Acetaldehyd und Phenyl-äthylamin handle, wurden diese beiden Komponenten unter den gleichen Bedingungen wie oben beschrieben 4 Tage im Thermostaten

aufbewahrt. Die Reaktion verlief auch hier nicht einheitlich. Es entstanden neben dem gleichen roten Öl noch eine Reihe anderer Substanzen, unter denen wieder die durch grüne Fluoreszenz ausgezeichnete auftrat. Löslichkeiten und sonstiges Verhalten dieses Gemisches entsprachen denen des bei der Decarboxylierung erhaltenen vollkommenen.

Für die im folgenden durchgeführten Untersuchungen über die decarboxylierende Wirkung primäre Aminogruppen enthaltender Substanzen wurde zur Bestimmung der entwickelten CO_2 -Menge die manometrische Methode (Warburg-Manometer) gewählt. Die Reaktionslösung befand sich in dem an das Manometer angeschlossenen Gefäß, dessen Rauminhalt genau ausgemessen war. Das Gefäß tauchte vollkommen in das Wasser des Thermostaten ein. Vor jeder Ablesung wurde durch eine am Thermostaten angebrachte mechanische Schüttelvorrichtung 5 Min. kräftig geschüttelt; nach jeder Ablesung wurde der Überdruck des entwickelten Kohlendioxyds wieder abgelaßen.

Die Berechnung des entwickelten Kohlendioxyds erfolgte in % der Theorie. Diese ergaben sich aus dem in mm Hg gemessenem Druck dividiert durch x , wenn x der, der berechneten CO_2 -Menge entsprechende Überdruck in mm Hg ist, den diese in dem abgeschlossenen Reaktionsgefäß hervorruft. x ergibt sich aus $x = 760 \cdot a/b$, wobei a das Volumen der berechneten CO_2 -Menge bei 30° (Temperatur des Thermostaten) und 760 mm ist; b ist das Volumen des leeren Reaktionsgefäßes vermindert um das Volumen, welches die Reaktionslösung selbst einnimmt.

Bei den einzelnen Ansätzen wurde die Keto-säure in das Reaktionsgefäß eingewogen und mit der jeweils angegebenen Menge Lösungsmittel, in den meisten Fällen Wasser, verdünnt. Eine Schwierigkeit bestand nun darin, die Lösung auf den gewünschten p_{H} -Wert zu bringen, ohne sie wesentlich zu verdünnen, da — wie später gezeigt wird — die CO_2 -Entwicklung nicht unwesentlich von der Menge des Lösungsmittels beeinflußt wird. Bei der meist angewandten, an sich schon geringen Menge von nur 0.25 ccm Wasser, worin 2.5 MMol Säure gelöst waren, konnte das Einstellen des gewünschten p_{H} -Wertes nur durch Zugabe kleinster Tropfen höchstkonzentrierter Natronlauge unter guter Kühlung geschehen. Kam Ammoniak zur Anwendung, wurde die Ketosäure von vornherein in 0.05 ccm Wasser weniger als angegeben gelöst. Nach Einstellen des gewünschten p_{H} -Wertes wurden dann die Amin-Chlorhydrate bzw. die nicht basischen Substanzen zugegeben, der p_{H} -Wert — falls nötig — korrigiert, das Reaktionsgefäß an das Manometer angeschlossen und in den Thermostaten verbracht. Kamen freie Amine z. B. Phenyl-äthylamin zur Anwendung, so wurden diese zu der Keto-säure-Lösung zugewogen und dann erst der p_{H} -Wert, wie beschrieben, eingestellt. Die p_{H} -Werte wurden durch Tüpfeln auf Indicator-Papier ermittelt und sind deshalb nur als auf etwa ± 0.2 genau anzusehen.

1) p_{H} -Abhängigkeit der Decarboxylierung von Brenztraubensäure durch β -Phenyl-äthylamin in wäßr. Lösung bei 30° .

a) Ansatz: Je 1 MMol β -Phenyl-äthylamin und 2.5 MMol Brenztraubensäure in 0.25 ccm Wasser. p_{H} -Werte durch Zusatz von Natronlauge eingestellt. Da das p_{H} der Lösungen im Verlauf der Reaktion etwas absinkt — weniger im stärker sauren Gebiet, stärker ab p_{H} 5 und p_{H} 6 — wurden bei p_{H} 5 und p_{H} 6 gegen Ende der Beobachtungszeit je 2 Tropfen konz. Salzsäure zugefügt, um das entwickelte Kohlendioxyd restlos auszutreiben.

Stdn.	p _H 1.5		p _H 3		p _H 4		p _H 5		p _H 6	
	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.
7	38	3.2	44	3.7	50	5.1	27	3.2	28	3.1
21	121	10.3	165	14.0	240	21.5	86	10.3	48	5.3
29	172	14.6	230	19.5	314	28.0	123	14.7	58	6.4
45	270	22.9	325	27.5	379	34.0	144	17.2	66	7.3
69	389	33.1	411	34.8	439	39.3	155	18.6	70	7.7
93	478	40.7	460	39.0	471	42.1	160	19.2	70	7.7
					(konz. Salzsäure)		292	34.9	227	24.9
141	588	50.1	508	43.0	481	43.0	317	37.9	252	27.6

Die Ausbeuten sind auf Amin berechnet.

b) Ansatz: Je 1 MMol β -Phenyl-äthylamin und 2.5 MMol Brenztraubensäure in 0.25 ccm Wasser. p_H-Werte — mit Ausnahme von p_H 2, wobei nur die Komponenten zusammen gebracht wurden — durch Zusatz von Ammoniak eingestellt. Bei p_H 6.2 wurden wiederum gegen Ende 2 Tropfen konz. Salzsäure zugesetzt.

Stdn.	p _H 2		p _H 3.4		p _H 4.7		p _H 6.2	
	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.
2	13	1.0	206	22.3	103	11.7	97	7.3
3	15	1.1	270	29.2	129	14.6	158	11.8
8	50	4.0	421	45.6	208	24.6	270	20.4
21	124	10.0	542	59.0	288	32.7	313	23.4
45	247	19.9	611	66.1	378	42.9	358	26.7
69	334	27.0	642	69.5	418	47.4	378	28.2
93	406	33.0	661	71.6	435	49.4	393	29.3
117	463	37.5	667	72.2	441	50.1	400	29.9
					(konz. Salzsäure)		530	39.6

2) Konzentrations-Abhängigkeit.

Es wurden angesetzt:

- 1 MMol β -Phenyl-äthylamin-Chlorhydrat und 2.5 MMol Brenztraubensäure in 1 ccm Wasser; p_H 4.
- Mengen wie unter a), aber in 0.5 ccm Wasser; p_H 4.
- Mengen wie unter a), aber in 0.25 ccm Wasser; p_H 4.
- 1 MMol β -Phenyl-äthylamin in 25 MMol Brenztraubensäure.

Die p_H-Werte wurden durch Zusatz von Natronlauge eingestellt. Die Lösungen befanden sich im Thermostaten von 30°.

Stdn.	a)		b)		c)		d)	
	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.
10	3	0.3	22	1.9	112	10.0	40	4.0
22	—	—	74	6.5	252	22.5	76	7.7
28	19	1.6	124	10.6	304	27.2	93	9.4
47	38	3.1	232	20.4	389	34.8	143	14.4
70	82	6.8	291	25.6	441	39.4	184	18.5
96	152	12.6	326	28.7	475	42.5	233	23.1
117	191	15.8	348	30.6	487	43.6	263	26.1

3) Temperatur-Abhängigkeit.

Decarboxylierung von Brenztraubensäure durch β -Phenyl-äthylamin in

a) Wasser bei 73°; b) wasserfreiem Glycerin bei 100°; c) wasserfreiem Phenol bei 100°.

Ansatz: a) 1 MMol Amin und 2.5 MMol Brenztraubensäure wurden in 0.25 ccm Wasser gelöst, durch Zusatz von etwas Ammoniak der p_H -Wert der Lösung auf etwa p_H 4 gebracht und bei 73° die Kohlendioxyd-Entwicklung beobachtet.

Die oben angegebenen Mengen Amin und Brenztraubensäure wurden b) in 0.25 ccm wasserfreiem Glycerin, c) in 0.5 ccm wasserfreiem Phenol gelöst und die entwickelte Kohlendioxyd-Menge gemessen.

Ausführung der Messung.

Das Reaktionsgemisch befand sich in einem durch einen Gummistopfen fest verschlossenen Reagensglas, das in das Temperaturbad eintauchte und durch einen dickwandigen Gummischlauch mit einem durch Quecksilber abgeschlossenen Eudiometer verbunden war. Durch Ausnivellieren des Quecksilberspiegels wurden 1) das Volumen und 2) der Druck (= Barometerstand) und durch ein angebrachtes Thermometer 3) die Temperatur der entwickelten Gasmenge ermittelt.

Vor Ausführung eines jeden Versuches wurde das nur mit dem Lösungsmittel versehene Reaktionsgefäß an die Meßapparatur angeschlossen und dann in das Temperaturbad gebracht. Die durch die Erhitzung hervorgerufene Ausdehnung der Luft im Reaktionsgefäß wurde dann im Meßzylinder gemessen und bei den darauffolgenden (eigentlichen) Versuchen in Abzug gebracht.

a) in Wasser bei 73°			b) in Glycerin bei 100° entwickeltes Gas-Vol.			c) in Phenol bei 100°		
a) 26°, 753 mm			b) 29°, 750 mm			c) 29°, 752 mm		
Min.	ccm	% d. Th.	Min.	ccm	% d. Th.	Min.	ccm	% d. Th.
5	2.5	10.4	2	9.0	35.4	5	7.4	29.6
15	8.0	33.3	4	12.2	48.6	10	14.5	57.9
25	10.7	45.1	9	16.0	63.8	15	19.6	78.2
35	12.5	52.0	15	18.0	71.6	20	21.7	84.4
55	14.7	61.2	20	19.2	75.5	25	23.4	93.5
80	16.2	67.5	25	19.6	78.1	35	25.0	100.0
125	18.0	75.0	35	20.3	80.9	45	25.6	102.2
185	18.7	77.9	50	21.0	83.7	60	26.1	104.6
245	19.2	80.0	80	22.0	87.6	90	26.5	105.8
nach 7 Stdn.	19.5	81.3	125	23.5	93.6	195	27.1	108.2
			200	25.7	102.1	6 Stdn.	27.2	108.6
			20 Stdn.	25.8	102.7			

4) Einfluß des Lösungsmittels.

Verlauf der Decarboxylierung von Brenztraubensäure durch β -Phenyl-äthylamin in

a) gesättigter Natriumsulfit-Lösung; b) Glycerin mit 13% Wassergehalt; c) Glycerin wasserfrei.

Ansatz: 1 MMol Amin und 2.5 MMol Brenztraubensäure wurden in a) 0.25 ccm gesättigter Natriumsulfit-Lsg. gelöst und mit einem Tropfen 2-n. Natronlauge der p_H -Wert auf etwa 3.8—4 gebracht; b) in 0.25 ccm

Glycerin mit 13% Wassergehalt, c) in ebenfalls 0.25 ccm wasserfreiem Glycerin gelöst. Der Druck des entwickelten Kohlendioxyds wurde jeweils im Warburg-Manometer gemessen. Die Lösungen befanden sich im Thermostaten von 30°.

Stdn.	a)		b)		c)	
	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.
2	40	3.5	75	6.1		
3					73	8.9
6	141	12.2	269	21.8	147	17.9
10	276	23.9	356	29.0		
12					247	30.0
16	444	38.4	431	35.0		
22					335	40.7
24	526	45.5	486	39.5		
30					377	45.7
33	568	48.3	589	45.4		
46					415	50.5
50	604	52.3	617	50.3		
55					431	52.4
73	635	55.0	669	54.4		
79					441	53.5

5) Variation der Keto-säuren.

CO₂-Bestimmung bei der Einwirkung von β -Phenyl-äthylamin auf a) Brenztraubensäure, b) Phenyl-brenztraubensäure, c) Ketoglutarensäure, d) Phenyl-glyoxylsäure unter physiologischen Bedingungen.

Ansatz: Je 1 MMol des Phenyl-äthylamins und 2.5 MMol der Keto-säure wurden in 0.25 ccm Wasser gelöst, durch Zusatz von etwas Ammoniak der p_H-Wert auf etwa 3—4 eingestellt und im Thermostaten bei 30° die Kohlendioxyd-Entwicklung beobachtet.

Stdn.	a)		b)		c)		d)	
	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.
2	206	22.3	69	5.5	15	1.2	0	0
5	346	37.5	135	10.8	37	3.0	0	0
11	426	50.0	208	17.3	77	6.1	0	0
21	542	59.0	271	21.9	133	10.5	0	0
30	577	62.5	314	25.1	183	14.5	0	0
46	612	66.2	374	30.0	195	15.6	0	0
55	628	68.0	410	33.0	206	16.5	0	0
71	644	69.6	449	36.0	215	17.4	0	0

6) Variation der Amine.

β -[3-Methoxy-4-oxy-phenyl]-äthyl-amin.

5 g des nach Hahn und Schales aus Eugenol dargestellten 4-Acetyl-homo-vanillinsäure-nitrils wurden nach der von diesen Verff. beschriebenen Methode in Eisessig-Schwefelsäure hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme betrug nach 3¹/₄ Stdn. 100% d. Th. Nach Absaugen des Katalysators und Neutralisation der zugesetzten Schwefelsäure mit Kalilauge wurde der Eisessig im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde mit wenig verd. Salzsäure aufgenommen und ungelöst gebliebenes Harz durch

Ausschütteln mit Chloroform entfernt. Darauf wurde die salzsaure Lösung zur Trockne gedampft und das trockne braune Salzgemisch 2-mal mit je 50 ccm heißem absol. Alkohol ausgezogen. Aus diesem krystallisierten insgesamt 1.9 g des Chlorhydrates. Zur Analyse wurde ebenso umkrystallisiert; Zers.-Pkt. 205—207°.

19.7 mg Sbst. (100°, 12 mm, P₂O₅): 38.2 mg CO₂, 12.1 mg H₂O.

C₉H₁₁O₂NCl (203.6). Ber. C 53.04, H 6.93. Gef. C 52.89, H 6.87.

Bei den folgenden Versuchen kamen je 1 MMol des Amin-Chlorhydrates bzw. der Aminosäure und 2.5 MMol der Brenztraubensäure in 0.25 ccm Wasser zur Anwendung. Die p_H-Werte der Lösungen wurden jedesmal durch Zusatz von Natronlauge eingestellt, und zwar bei allen Ansätzen auf einen Wert, der zwischen p_H 3 und p_H 4 lag. Während der Reaktionsdauer befanden sich die Lösungen im Thermostaten von 30°.

a) Ammoniumchlorid			b) Methylamin-Chlorhydrat		
Stdn.	mm	% d. Th.	30° C; p _{II} 3—4		
			mm	% d. Th.	
2	97	8.2	67	4.9	
10	260	22.0	214	15.5	
22	361	31.2	288	20.9	
28	395	33.4	304	22.1	
47	465	39.4	323	23.4	
70	520	44.0	335	24.3	
96	562	47.6	342	24.8	
117	584	49.4	346	25.1	

Einwirkung verschiedener Mengen Ammoniak auf Brenztraubensäure in wäßr. Lösung bei 30°. Es wurden angesetzt: a) 0.5, b) 1.0, c) 2.5, d) 5.0, e) 10.0 MMol Ammoniumchlorid mit je 2.5 MMol Brenztraubensäure in 0.25 ccm Wasser. p_{II}-Werte der Lösungen durch Zusatz von Natronlauge auf p_{II} 3—4 eingestellt.

Stdn.	a)		b)		c)		d)		e)	
	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.	mm	% d. Th.
1	27	4.0	59	5.0	104	3.6	145	3.5	121	1.3
3	59	8.5	133	11.3	200	6.8	252	6.0	216	2.4
5½	98	14.0	205	17.5	270	9.2	329	7.9	279	3.1
9	141	20.5	276	23.5	326	11.1	394	9.4	333	3.7
20	214	31.0	391	33.3	440	15.0	479	10.8	403	4.4
34	263	38.0	473	40.3	528	18.0	514	12.3	445	4.9
53	298	43.0	538	45.8	591	20.4	550	13.2	481	5.2
72	306	44.5	580	49.5	658	22.5	565	13.5	496	5.4

Die Proz. d. Th. sind hier auf angewandtes Amin berechnet; geben also an, wieviel Prozente Brenztraubensäure von der jeweils angewendeten Menge Amin decarboxyliert wurden, äquimolarer Umsatz vorausgesetzt.

c) Arginin			d) Histamin-Chlorhydrat		
Stdn.	mm	% d. Th.	30°; p _I 3—4		
			Stdn.	mm	% d. Th.
2	13	1.0	15	53	6.2
13	34	2.7	22	77	8.9
38	57	4.6	38	111	12.9
47	67	5.4	54	132	15.3
67	79	6.3	72	168	19.5

e) Tyramin			f) β -[3-Methoxy-4-oxy-phenyl]- äthyl-amin-Chlorhydrat		
Stdn.	mm	% d. Th.	30°; p _H 3—4		
19	40	3.5	Stdn.	mm	% d. Th.
26	60	5.3	9	22	1.9
42	91	8.0	29	58	4.7
48	108	9.5	48	86	7.0
66	142	12.5	66	124	10.1
79	168	14.7	79	153	12.3

a) Anilin-Chlorhydrat			h) Benzylamin		i) Homo-piperonylamin		k) β -[4-Methoxy-phenyl]-äthyl-amin	
Stdn.	mm	% d. Th.	30°; p _H 3—4		mm	% d. Th.	mm	% d. Th.
			mm	% d. Th.				
2	46	3.3						
5			65	8.9	50	5.8	39	4.2
10	167	12.1						
18			196	23.8	149	17.3	114	12.4
23	245	17.8						
30	273	19.8	294	35.6	224	26.4	168	18.2
42			349	42.5	284	33.0	220	23.8
47	304	22.4						
52			379	46.0	319	37.0	261	28.9
73	347	25.0	406	49.3	353	41.0	331	36.1

Tryptophan, Tyrosin, Glutaminsäure, Clupein-ester-Chlorhydrat decarboxylierten Brenztraubensäure unter den gleichen Versuchsbedingungen während 3 bis 4-tägiger Beobachtungsdauer nicht.

Frage der Acetoin-Bildung bei der Decarboxylierung der Brenztraubensäure durch β -Phenyl-äthylamin unter physiologischen Bedingungen.

Die Acetoin-Bestimmung erfolgte nach einer von Dirscherl²⁹⁾ angegebenen Methode. Um die Ergebnisse sicherzustellen, wurden gleichzeitig 2 Hefe-Versuche durchgeführt und das gebildete Acetoin als Nickel-dimethylglyoxim bestimmt.

A) Hefe-Versuche: 35 (15) g Hefe wurden in 50 ccm Wasser aufgeschlämmt und 2 (0.5) g Brenztraubensäure und 4 (1.5) g Kaliumacetat hinzugegeben. Nach 2 (1)-tägigem Aufbewahren bei 30° wurde die Hefe abgesaugt und das gebildete Acetoin bestimmt. Erhalten wurden 140 (9.4) mg Nickel-dimethylglyoxim, entsprechend 85.4 (5.8) mg Acetoin.

B) Brenztraubensäure und Phenyl-äthylamin. 3.14 (0.570) g Phenyl-äthylamin-Chlorhydrat wurden unter Zusatz von Ammoniak mit 4.4 (1.1) g Brenztraubensäure in 5 (1.2) ccm Wasser bei 30° stehengelassen; p_H 3—4. Nach 3 Tgn. — die CO₂-Entwicklung hatte dann stark nachgelassen und betrug bis dahin in beiden Fällen über 50% d. Th. (auf Amin ber.) — wurde in entspr. Weise aufgearbeitet, aber kein Nickel-dimethylglyoxim gefunden.

²⁹⁾ W. Dirscherl, Ztschr. physiol. Chem. 188, 225 [1930].